



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

BACTERIEMIA POR *STREPTOCOCCUS VIRIDANS* EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

2012-2015

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO

DE SUBESPECIALIDAD EN

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. MARIA JOSE ORTIZ MORA

TUTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

TUTOR METODOLÓGICO

M. EN C. ANAHI ANZO

MÉXICO, D.F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios porque me permitió realizar este sueño, por su bondad infinita porque aun pese a mí misma siempre me muestra el camino y guía mis pasos.

Gracias al motor de mi vida: mi familia, mis padres por su amor y su comprensión, mis hermanos tanto de sangre como de vida por su apoyo y por siempre creer en mí, mis sobrinas por alegrar mi vida con la suya.

Gracias a mis maestros por compartir su conocimiento y experiencia, por demostrar con su ejemplo lo que es la excelencia; a mis compañeros mi nueva familia Infectológica por caminar hasta el final conmigo y demostrar que el trabajo en equipo puede con todo, los quiero.

Por último pero no menos importante a los niños del hospital por enseñarnos tanto por regalarnos sus sonrisas y su amor.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Durante mucho tiempo el *Streptococcus* del grupo *viridans* ha sido considerado solamente como flora endógena normal e inclusive como microorganismo contaminante de hemocultivos, sin embargo en el caso de bacteriemias en pacientes con alteración de la inmunidad los cuadros clínicos suelen ser graves; debido a que los pacientes inmunocomprometidos constituyen una población importante atendida en este instituto surge la inquietud de desarrollar un estudio acerca de la presentación clínica secundaria a la bacteriemia por *S. viridans*, dado que recientemente éstos últimos se consideran patógenos emergentes en éste tipo de pacientes y no se ha encontrado información suficiente disponible al respecto.

Objetivos: Describir las características clínicas y paraclínicas de pacientes pediátricos inmunocomprometidos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en el cual se incluirán pacientes inmunocomprometidos; menores de 18 años con bacteriemia por *S. viridans* en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido del primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2015.

Plan de análisis estadístico: Se reportarán las características demográficas clínicas de los pacientes con bacteriemia por *S. viridans* (edad y estado de nutrición) mediante frecuencias y proporciones, la edad y el peso se describirán mediante medidas de tendencia central dependiente de la distribución de los datos. Además se reportará la frecuencia del diagnóstico de base que condicionó la inmunodeficiencia.

Por otro lado se describirá el perfil clínico al ingreso mediante los valores de la biometría hemática (medidas de tendencia central y dispersión) y la severidad del cuadro clínico (frecuencias y proporciones).

Finalmente se conocerá los tipos de aislamientos de *S. viridans*, reportándose mediante proporciones de acuerdo al tipo de inmunodeficiencia del paciente.

ÍNDICE

ANTECEDENTES:.....	6
Inmunodeficiencias primarias.....	7
Inmunodeficiencias secundarias.....	8
Desnutrición.....	8
Enfermedades metabólicas.....	9
Enfermedades oncológicas.....	9
Etiología/Microbiología.....	10
<i>Streptococcus viridans</i>	11
Bacteriemia por <i>S. viridans</i>	12
Resistencia microbiológica.....	14
Complicaciones.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	15
GENERAL.....	15
ESPECÍFICOS.....	16
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	16
Tipo de Estudio.....	16
Población objetivo:.....	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	16
INCLUSIÓN.....	16
EXCLUSIÓN.....	16
ELIMINACIÓN.....	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
DEFINICION OPERACIONAL DE LA PRINCIPALES VARIABLES.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
PROCEDIMIENTO.....	19
ASPECTOS ÉTICOS.....	21
ANEXO 1- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	22
ANEXO 2 - CRONOGRAMA.....	29
ANEXO 3- INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.....	30

RESULTADOS	34
CONCLUSIONES:	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

ANTECEDENTES:

El término inmunodeficiencia se refiere a una alteración en la capacidad del sistema inmune para combatir las enfermedades infecciosas, este puede ser el resultado de un defecto congénito de la inmunidad (inmunodeficiencia primaria o IDP) o pueden ser secundarias a otros procesos como infecciones, enfermedades crónicas o administración de fármacos (inmunodeficiencia secundaria o IDS).¹

La mayoría de las inmunodeficiencias primarias son el resultado de defectos monogénicos que alteran los niveles o la función de proteínas implicadas en procesos biológicos fundamentales para la respuesta inmune, tales como la producción de inmunoglobulinas (Ig) o complemento, el desarrollo, vías de señalización o funciones de los leucocitos, o la regulación inmunitaria, siguen mayoritariamente una herencia mendeliana simple (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X). En cambio, las inmunodeficiencias secundarias no se heredan, son de tipo adquirido y como ya se mencionó previamente generalmente son causadas por un factor desencadenante como lo pueden ser ciertas infecciones virales (Virus de Inmunodeficiencia Humana, Citomegalovirus, Ebstein Barr, etc) o bacterianas, enfermedades crónicas (como insuficiencia renal o diabetes), hipoproteinemia (por enteropatía o desnutrición), o tratamientos con fármacos inmunosupresores (glucocorticoides de manera crónica, administración de quimioterapia, anticuerpos monoclonales, etc).²

Es importante mencionar que las inmunodeficiencias primarias suelen afectar a todas las células relacionadas con el defecto genético, causando una abolición de su función, mientras que el impacto de las inmunodeficiencias secundarias, por ejemplo a los tratamientos inmunosupresores, es generalmente restringido a ciertas células y tejidos y no suele abolir totalmente la función de la célula o molécula diana. Por todo ello, el resultado y la expresión clínica de muchas inmunodeficiencias primarias tiende a ser más grave que la observada en las inmunodeficiencias secundarias.³

Fisiopatología

El sistema inmunitario tiene como función principal reconocer y combatir los diferentes patógenos a los cuales se encuentra expuesto, todo esto se debe de llevar a cabo respetando los propios tejidos. El caso de los pacientes que cursan con alguna inmunodeficiencia hace referencia a que tienen mayor susceptibilidad a las infecciones. Los errores congénitos de la inmunidad que causan inmunodeficiencia primaria se manifiestan desde etapas tempranas de la vida, en cambio los pacientes con inmunodeficiencia secundaria suelen ser pacientes mayores con un sistema inmunitario totalmente competente antes de exponerse a la causa que motivo a la inmunodeficiencia. ⁴

Inmunodeficiencias primarias

La incidencia de las inmunodeficiencias primarias es muy variable: una de las inmunodeficiencias primarias más frecuentes es el déficit selectivo de IgA, con una incidencia estimada de 1/300. En el otro extremo, se estima que la incidencia de la enfermedad granulomatosa crónica es alrededor de 1/200000.

Se agrupan aquí los defectos congénitos del sistema inmunitario, generalmente asociados a infecciones frecuentes, graves o raras. Pueden afectar a la inmunidad adaptativa humoral (anticuerpos) o celular (linfocitos), o a la inmunidad innata humoral (complemento) o celular (fagocitos) o asociarse a síndromes más complejos.

Existen varias clasificaciones de las inmunodeficiencias primarias, para fines prácticos de este estudio se agruparan de acuerdo a su frecuencia y en parte a la clasificación fenotípica (Tabla 1), de acuerdo a lo anterior, se distinguen principalmente ocho tipos de inmunodeficiencia primaria que cubren casi el 95% de los casos. ⁴

Grupos de inmunodeficiencias primarias	%
IDP de anticuerpos	49
IDP combinadas (Cel T + Cel B) con síndromes	14
IDP combinadas (Cel T + Cel B)	6
IDP de complemento	6
IDP de fagocitos	6
IDP de la inmunidad innata	6
Enfermedades por desregulación inmunitaria	6
Enfermedades autoinflamatorias	8

Tabla 1. Clasificación de IDP adaptada Bousfiha-2013/Modell 2014

Inmunodeficiencias secundarias

Edades extremas de la vida

Los prematuros constituyen un grupo especial de riesgo, esto se debe fundamentalmente a que carecen por un lado de órganos linfoides secundarios maduros, y por otro lado, dada su prematurez, no alcanzan a lograr un nivel adecuado de IgG por traspaso materno antes de las 32 semanas de gestación. También se han descrito múltiples defectos inmunológicos, como pobre respuesta de memoria a las vacunas, función de neutrófilos disminuida, menor producción de citoquinas y componentes del complemento, etc. En relación a las edades más avanzadas, el compromiso inmunológico se relaciona más bien con el desarrollo de oligoclonalidad de células T y una menor capacidad de producir células T de memoria en respuesta a nuevos antígenos. ⁵

Desnutrición

La desnutrición calórico-proteica es la mayor causa a nivel mundial de inmunodeficiencia, puede estar causada no sólo por la ingesta deficiente de alimentos, sino también por la caquexia resultante de una enfermedad oncológica. El defecto inmune mayormente involucrado es la menor producción de células T y también una menor funcionalidad. El déficit de micronutrientes contribuye a la alteración de las barreras mucosa, facilitando la entrada de diversos patógenos. Las

condiciones gastrointestinales y renales que llevan a pérdida de proteínas, producen también efectos similares.⁶

Enfermedades metabólicas

La Diabetes mellitus y la uremia (de causa renal o hepática) alteran la inmunidad. En la diabetes mellitus se altera frecuentemente la fagocitosis y la quimiotaxis como también la respuesta linfoproliferativa. En los pacientes urémicos se ha demostrado consistentemente alteración en la quimiotaxis y en la respuesta microbicida. La respuesta a vacunas no persiste más allá de 6 meses, a pesar de vacunaciones repetidas.⁷

Enfermedades oncológicas

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud en todo el mundo. Se estima que a nivel mundial existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. En México desde el año 2010 el cáncer infantil representa la segunda causa de mortalidad en niños entre 4 y 15 años de edad.⁸

Los nuevos tratamientos contra neoplasias en pediatría han supuesto un gran avance en el abordaje de estas patologías. Sin embargo estas estrategias terapéuticas tienen importantes efectos secundarios principalmente la supresión a nivel de medula ósea la cual condiciona periodos intermitentes de neutropenia, linfopenia y trombocitopenia; de diferente gravedad y duración. El desarrollo de infecciones graves durante estos episodios ha incrementado, siendo la mayor causa de morbi-mortalidad en pacientes con cáncer.

Se estima que hasta un 80% de los pacientes con neoplasias oncohematológicas presentarán algún episodio de neutropenia febril en relación con alguno de los ciclos de quimioterapia (aproximadamente 10% a 50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de los pacientes con neoplasia hematológica) y hasta el 50% de estos casos se deberán a un foco infeccioso oculto; el porcentaje de aislamientos

de algún microorganismo varía según los diversos autores aproximadamente entre un 10 a 30%.⁹

Etiología/Microbiología

La etiología de las infecciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias depende de la rama del sistema inmune que este afectada o deficiente, de forma que el tipo de infección, con frecuencia, sugiere la clase de inmunodeficiencia primaria subyacente; en los trastornos de la inmunidad humoral, las infecciones están producidas por bacterias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*; menos frecuente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma* y enterovirus. En las inmunodeficiencias de tipo celular, las principales infecciones están causadas por virus de la familia de los herpes, virus respiratorios y papilomavirus, hongos oportunistas como *Candida* y *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii* y protozoos como *Criptosporidium*. Sin embargo dado que la función de la célula B requiere de la cooperación de las células T CD4+, en todas las inmunodeficiencias primarias graves de células T existe también inmunodeficiencia humoral.

La enfermedad granulomatosa crónica, es una inmunodeficiencia que como ya se menciono es muy rara en ella existe un trastorno de los fagocitos, que se caracteriza por formación de abscesos tanto cutáneos como de tejidos profundos recurrentes, que están causados por bacterias catalasa positivas y hongos; como *S. aureus*, *Serratia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Burkholderia cepacea*, *Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus* y algunas micobacterias del complejo tuberculosis así como atípicas.¹⁰

En cuanto a la etiología de las infecciones en inmunodeficiencias secundarias las mayormente estudiadas son aquellas que se presentan en el paciente con cáncer; durante los periodos de fiebre y neutropenia los agentes etiológicos mayormente aislados se han relacionado a la flora endógena de los propios pacientes, dado que durante la inmunodepresión secundaria a la quimioterapia se presentan cuadros

febriles secundarios a patógenos que colonizan su tracto respiratorio, digestivo, piel etc. Cabe mencionar que estos agentes colonizantes varían también dependiendo de la ubicación geográfica y de la flora endémica de las unidades hospitalarias en las cuales se encuentran internados dichos niños. ¹¹

Hasta el 90% de los microorganismos aislados en neutropenia y fiebre son de etiología bacteriana, los microorganismos gram negativos generalmente provienen de la flora gastrointestinal, mientras que la piel y flora respiratoria se relaciona a infección por microorganismos gram positivos, estos últimos también juegan un papel predominante en infecciones relacionadas con dispositivos intravenosos así como en mucositis secundarias a quimioterapia agresiva. ^{11,12}

Durante los últimos años, se ha experimentado cambios en la etiología de las infecciones en los episodios de neutropenia febril; así mientras durante la década de los 70's y principios de los 80's predominaban en los aislamientos de dichos pacientes los bacilos gram negativos; hacia finales de los 80's y principios de los 90's los gérmenes gram positivos incrementaron marcadamente. La mayoría de las series tanto europeas como anglosajonas reportan en la actualidad estos últimos como los gérmenes predominantes en los eventos de fiebre y neutropenia. ¹³

Así, la literatura reporta entre los aislamientos más frecuentes a los saprofitos cutáneos, principalmente los *Streptococcus* coagulasa negativos (*S. epidermidis*, *hominis*, *saprophyticus*, etc); otro grupo emergente en cuanto a los organismos gram positivos es el grupo de *Streptococcus viridans* siendo en los cuales se centrara nuestro estudio ^{14,15}

Streptococcus viridans

Los *Streptococcus viridans* pertenecen a la flora endógena de la cavidad oral, gastrointestinal y del tracto genital femenino. Su virulencia en general es muy baja y casi siempre causan enfermedad en pacientes con cierto grado de inmunosupresión, usualmente es aislado en mayor frecuencia en niños que en adultos. ¹⁶

El término de *Streptococcus viridans* hace referencia a cocos gram positivos en disposición de cadenas, con la capacidad de realizar alfa-hemolisis (coloración verde) a nivel de su medio de cultivo; existen diferentes clasificaciones sin embargo la más reciente se engloba en cinco especies: *S. mitis* (*S. mitis*, *S. sanguis*, *S. parasanguis*, *S. gordonii*, *S. cristatus*, *S. infantis*, *S. oralis* y *S. peroris*); *S. mutans* (*S. mutans* y *S. sobrinus*); *S. salivarius* (*S. salivarius*, *S. vestibularis* y *S. thermophilus*); *S. bovis* (*S. equinus*, *S. gallolyticus*, *S. infantarius* y *S. alactolyticus*), y *S. anginosus* (*S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*).

No se encuentran aún bien establecidos los factores de virulencia en relación a los *S. viridans*, sin embargo algunos textos hacen referencia a una capsula de polisacáridos y a la presencia de citolisinas, así como algunas proteínas denominadas adhesinas implicadas en la capacidad de adhesión a válvulas cardíacas en el caso de cuadros de endocarditis.¹⁷

En cuanto a su microbiología los *S. viridans* forman colonias pequeñas, transparentes y planas, con alfa-hemolisis, principalmente en agar sangre y chocolate, en relación a sus pruebas bioquímicas son catalasa negativos resistentes al disco de Optoquina (lo que los diferencia del Neumococo) y generalmente bilis esculina negativo.¹⁸

Bacteriemia por *S. viridans*

Es importante hacer énfasis en el término de bacteriemia y en este caso específicamente hace referencia a la presencia de *Streptococcus* del grupo *viridans* en sangre. Cabe mencionar que en el caso de los pacientes que no cuentan con un diagnóstico de inmunosupresión de base el hecho de un solo hemocultivo con aislamiento de *S. viridans* puede ser considerado como contaminación por ser un patógeno que pudiese encontrarse a nivel cutáneo, sin embargo en el caso particular de los pacientes inmunocomprometidos el aislamiento en sangre más la clínica debe ser siempre considerado como el agente causal de la bacteriemia.

En los últimos años los *Streptococcus* del grupo *viridans* han tenido un incremento en las bacteriemias en pacientes inmunocomprometidos, específicamente en aquellos con patología hematológica. ¹⁹

En el caso de bacteriemias por *S. viridans* en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias (diferentes a las producidas por quimioterapia), no existen reportes, descripción de manifestaciones clínicas, ni estadísticas específicas suficientes que nos permitan determinar factores de riesgo en este grupo de niños, a diferencia de lo establecido en la literatura acerca de los pacientes hematológicos.

En cuanto a la etapa neonatal existen algunos reportes de casos como lo refieren Molinaro ²⁰ y col quienes describen el aislamiento de *S. salivarius* en un recién nacido de término de un día de vida, así como Cheung y col con el caso de un lactante de 1 mes de vida con reporte de meningitis por *S. bovis*, en ambos casos la clínica fue insidiosa, inespecífica y variada principalmente con presencia de rechazo a la alimentación, fiebre o hipotermia e irritabilidad. ²¹

Como ya mencionamos las bacteriemias en pacientes oncológicos recientemente han sido objeto de múltiples publicaciones y de acuerdo a la literatura específicamente en pacientes pediátricos con patología hematológica representan el 11 al 29% de los aislamientos en eventos de neutropenia febril; siendo el más frecuente hasta en 58% de los casos el grupo *mittis*, seguido del *S. oralis* en un 21%. ²²

Los principales factores de riesgo para desarrollo de bacteriemia descritos por la literatura en este tipo de pacientes son: la pérdida de las barreras anatómicas a nivel de cavidad oral (presencia de mucositis), que se reporta en cifras que oscilan desde un 40 a un 66%, así como en infecciones asociadas a catéteres intravasculares;²² el uso de profilaxis antibiótica (específicamente se ha asociado al uso de quinolonas y recientemente descrito también al de betalactámicos) tanto en

pacientes con quimioterapia como en aquellos receptores de trasplante de células hematopoyéticas, así como la administración de altas dosis de quimioterapia en especial con Citarabina (ara-C), sintomatología .²⁴

Resistencia microbiológica

En cuanto a la resistencia de este tipo de gérmenes reportada en la edad pediátrica en Estados Unidos hasta el 28.6% de los *S. viridans* se reportan como resistentes a penicilina. Sin embargo se han documentado cifras mayores de resistencia a ésta en pacientes oncológicos pediátricos donde oscilan de 21 a 37%, esto último se ha visto asociado a mayor exposición antimicrobiana en especial con aquellos pacientes los cuales han recibido antibióticos previos ya sea como tratamiento o especialmente aquellos que han recibido profilaxis antimicrobiana.

El grupo de los *S. mitis* son los que de forma más frecuente presentan resistencia a betalactámicos y macrólidos, se han reportado cifras de hasta el 56% de resistencia; a diferencia de *S. anginosus*, *S. sanguinis*, *S. salivarius* y *S. bovis* que continúan siendo relativamente sensibles a penicilina.

Complicaciones

Las complicaciones asociadas a la presencia de bacteriemia por *S. viridans* se han descrito entre 15 a 39%. Se han asociado a cuadros clínicos graves como sepsis y endocarditis y se manifiestan como síndrome de distres respiratorio, meningitis e inclusive la muerte.

Existen reportes que hasta un 18 a 25% de los casos puede manifestarse como Síndrome de Choque Tóxico por *Streptococcus viridans*, que se presenta con datos de hipotensión y síndrome de distres respiratorio el cual se ha asociado más frecuentemente a aislamientos por *S. mitis*.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que los pacientes inmunocomprometidos constituyen una población importante atendida en este instituto, surge la inquietud de desarrollar un estudio acerca de la presentación clínica secundaria a la bacteriemia por *Streptococcus del grupo viridans* ya que estos patógenos se consideran de tipo emergentes y se ha incrementado su incidencia en este grupo de pacientes y al no contar con información suficiente como para realizar la sospecha clínica la mayoría de las veces pasan desapercibidas y por lo tanto existe un retraso en el tratamiento y por lo tanto un incremento, en cuanto a las complicaciones y en la morbimortalidad de estos niños.

JUSTIFICACIÓN

Al conocer las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas a las bacteriemias por *S. viridans* en pacientes inmunocomprometidos de nuestro hospital se puede aportar información valiosa al clínico, primero para conocer el estado actual de la problemática y posteriormente para poder realizar líneas de investigación que incluyan identificación de factores de riesgo y así dar énfasis en las medidas de prevención de este tipo de pacientes.

Además nos orientara a llevar a cabo la sospecha clínica temprana, el inicio de tratamiento dirigido y con ello evitar el desarrollo de resistencias bacterianas; con todo ello la institución podrá además optimizar recursos financieros y disminuir costos en cuanto a terapia antimicrobiana y días de estancia intrahospitalaria.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir las características clínicas y paraclínicas de pacientes pediátricos inmunocomprometidos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

ESPECÍFICOS

1. Conocer la frecuencia de los distintos diagnósticos de base que ocasionan el inmunocompromiso (inmunodeficiencia primaria o secundaria).
2. Describir las principales características de la biometría hemática al momento del ingreso.
3. Conocer la severidad del cuadro clínico al ingreso al hospital.
4. Describir que *Streptococcus viridans* fueron aislados y los perfiles de sensibilidad de los mismos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Estudio: Observacional, retrospectivo, descriptivo, longitudinal

Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico de inmunosupresión

Población elegible: Pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría de enero 2012 a diciembre del 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- Pacientes con aislamiento por *Streptococcus viridans*
- Cualquier sexo
- De 0 a 18 años

EXCLUSIÓN

Pacientes que cursen con algún proceso agudo que les condicione inmunocompromiso, aquellos que estén cursando con un proceso infeccioso viral o bacteriano o que estén ingiriendo algún fármaco inmunosupresor de manera transitoria.

ELIMINACIÓN

Pacientes con expedientes incompletos, que no cuenten con al menos el 80% de la información requerida en el formulario de recolección de datos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al tratarse de un estudio descriptivo no requiere de tamaño de muestra y la selección de los pacientes será a conveniencia del investigador.

DEFINICION OPERACIONAL DE LA PRINCIPALES VARIABLES

El listado completo de variables y sus correspondientes definiciones operacionales y escalas de medición se detallan en el **ANEXO**.

- a. **Tipo de inmunodeficiencia** ya sea *primaria o secundaria* según sea el caso; las de tipo **primarias** se consideran aquellas adquiridas de manera congénita y las **secundarias** como su nombre lo menciona surgen como consecuencia de algún factor extrínseco.
- b. **Desnutrición:** Asimilación deficiente de nutrientes, la cual conduce a un estado patológico de distintos grados de severidad y con diferentes manifestaciones clínicas. Para fines de este estudio se utilizará la clasificación de Gómez para niños mexicanos la cual se realiza en base al déficit de peso en relación con el percentil 50 para su edad:
 1. **Leve:** déficit de un 10 a 24%
 2. **Moderada:** déficit de un 25 a 39%
 3. **Severa:** déficit de más de 40%
- c. **Índice de masa corporal (IMC):** es la relación entre la talla y el peso y corresponde un parámetro indicador aproximado de la cantidad de grasa de un individuo, la OMS clasifica los grados de nutrición en base a tablas de IMC de acuerdo a edad y sexo de los pacientes; por lo cual constituye una variable fundamental para evaluar grados de desnutrición. En base a los grados de desnutrición se divide en lo siguiente:
 1. **Leve:** IMC entre 17 a 18.45
 2. **Moderada:** IMC entre 16 a 16.99
 3. **Severa:** IMC menor a 16

- d. **Profilaxis antibiótica:** administración de un fármaco antibiótico utilizado para la prevención de infecciones.
- e. **Signos y síntomas para sospecha clínica:** Signos y síntomas que llevaron a sospechar que el paciente cursa con bacteriemia; signos vitales alterados y síntomas tanto a nivel gastrointestinal como respiratorio.
- f. **Severidad del cuadro clínico:** Se determinará la severidad del cuadro clínico al momento del diagnóstico de acuerdo a clasificación estandarizada mundialmente, teniendo en cuenta las definiciones de sepsis, sepsis severa, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple.

1: Sepsis: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de la infección presunta o comprobada.

2: Sepsis severa: cuando se asocia con disfunción cardiovascular, síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), o disfunción en otros dos o más sistemas.

3: Choque séptico: se refiere a sepsis con disfunción cardiovascular (es decir, hipotensión, necesidad de aminas para mantener tensión arterial normal, o dos de los siguientes: llenado capilar prolongado, oliguria, acidosis metabólica, o lactato arterial elevado, que persiste a pesar de la administración de ≥ 40 ml / kg de líquido isotónico en una hora.

4. Síndrome de disfunción orgánica múltiple

- g. **Laboratorios al momento del diagnóstico:** se tendrá en cuenta el recuento total de leucocitos, neutrófilos y reactantes de fase aguda (PCR).
- h. **Aislamiento microbiológico:** Mediante métodos manuales y automatizados se determina el tipo de *S. viridans* aislado.
- i. **Perfil de sensibilidad:** Determinar los antibióticos sensibles y resistentes para los diversos tipos de *S. viridans*.

- j. **Tratamiento empírico:** Tratamiento indicado al ingreso del paciente en base a la sintomatología clínica referida en la historia clínica.
- k. **Tratamiento etiológico:** Tratamiento indicado una vez conocido el aislamiento microbiológico y su patrón de sensibilidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se reportarán las características demográficas clínicas de los pacientes con bacteriemia por *S. viridans* (edad y estado de nutrición) mediante frecuencias y proporciones, la edad y el peso se describirán mediante medidas de tendencia central dependiente de la distribución de los datos. Además se reportará la frecuencia del diagnóstico de base que condicionó la inmunodeficiencia.

Por otro lado se describirá el perfil clínico al ingreso mediante los valores de la biometría hemática (medidas de tendencia central y dispersión) y la severidad del cuadro clínico (frecuencias y proporciones).

Finalmente se conocerá los tipos de aislamientos de *S. viridans*, reportándose mediante proporciones de acuerdo al tipo de inmunodeficiencia del paciente.

PROCEDIMIENTO

1. Todo paciente en quien se documente la presencia de bacteriemia por *S. viridans* ingresará al estudio.
2. Se buscará en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría los números de expediente de pacientes los cuales fueron previamente identificados en la libreta de aislamientos de hemocultivos de bacteriología, con aislamiento de *Streptococcus del grupo viridans* durante el período de enero del 2012 a diciembre del 2015.
3. Se solicitará el expediente físico de donde se obtendrá nombre completo y datos generales del paciente como edad y sexo lo cual se anotará en una lista en Word para iniciar la base de datos de los mismos.

4. Una vez anotados los datos generales de los pacientes se dará paso a la búsqueda de los datos específicos formulados en la hoja de recolección de información, los cuales son los siguientes: el paciente cursa con desnutrición y el grado de la misma si ésta se encuentra presente, el diagnóstico de base que condiciona la inmunosupresión tanto primaria o secundaria, en caso de ser paciente hematológico fase de tratamiento en la que se encuentra, tipo y fecha de la última quimioterapia recibida (haciendo especial énfasis en administración de Citarabina), si recibe algún tipo de inmunosupresor de manera crónica ya sea por la misma patología o si cuenta con diagnóstico de EICH gastrointestinal en caso de ser paciente postrasplantado, si cuenta con presencia de catéter venoso central, si se encontraba recibiendo algún tipo de profilaxis antibiótica, cuadro clínico que presento al momento de su ingreso incluyendo los signos vitales (los cuales se obtendrán de las hojas de enfermería archivadas también en el expediente clínico) correspondientes al momento de su ingreso al hospital, se buscara el reporte de la citometría hemática y Proteína C reactiva (PCR) anotadas al ingreso directamente de las notas realizadas el día del ingreso, así como el tratamiento empírico inicial y si posteriormente se realizó cambio del mismo y por ultimo si se presentó alguna complicación así como los desenlaces de cada pacientes.

4. En el caso específico de los aislamientos de *Streptococcus del grupo viridans* se buscaran directamente en los expedientes la especie aislada y en caso de no encontrarse el reporte de la sensibilidad en las notas del servicio de Infectología pediátrica, se buscará directamente en el archivo correspondiente del laboratorio de microbiología clínica del Instituto Nacional de Pediatría, previa autorización de las autoridades encargadas del mismo.

5. Estos datos se anotarán en el formulario de recolección de datos de bacteriemias por *S. viridans* en pacientes inmunocomprometidos del Instituto Nacional de Pediatría.

5.- Finalmente los datos obtenidos serán ingresados al sistema estadístico SPSS versión 22 para realizar los análisis estadísticos pertinentes

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ajusta a las normas de éticas según la declaración de Helsinki adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial, en Finlandia, junio 1964 y enmendadas por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013; será sometido al comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría y llevado a cabo sólo si es aprobado por él.

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud en su artículo 17, se realizara el estudio ***sin riesgo*** y sin causar ningún daño solo con fines de investigación y siempre salvaguardando la confidencialidad de los participantes, no se registraran nombres sino solamente los folios de los mismos y solo tendrá acceso a la información el investigador principal.

Al final se difundirán los resultados para conocimiento de toda la comunidad médica en beneficio de los pacientes que padecen esta enfermedad y de la institución en la cual se llevó a cabo el estudio.

ANEXO 1- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	Definición conceptual	Definición operacional	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Se obtendrá en base a la fecha de nacimiento y hasta el día de su ingreso.	Cuantitativa Discreta	Meses
Sexo	Condición orgánica que diferencia la hombre de la mujer.	Se obtendrá en base a lo referido en el expediente de acuerdo al fenotipo de los pacientes.	Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Peso	Es la fuerza que ejerce un cuerpo sobre su punto de apoyo.	Se obtendrá directamente de la hoja de ingreso en donde se estableció el peso al ingreso.	Cuantitativa Continua	Kilos
IMC	Relación entre peso y talla de un individuo.	Se obtendrá directamente de la hoja de ingreso en donde se estableció el peso y la talla del paciente al ingreso.	Cuantitativa Discreta	1. Normal 2. Desnutrición
Desnutrición	Asimilación deficiente de nutrientes, la cual conduce a un estado patológico de distintos grados de severidad y diferentes manifestaciones clínicas.	Se obtendrá del expediente el peso, la edad y talla y en base a ello se percentilará al paciente de acuerdo a la clasificación de Gómez.	Cuantitativa Discreta	1. Leve 2. Moderada 3. Severa 4. Sin desnutrición
Diagnóstico de base	Patología que condiciona la inmunosupresión.	Se identificará el diagnóstico que se estableció por el servicio tratante.	Cualitativa Nominal	Nombre de la patología
Fecha de ingreso	Fecha en la cual ingreso el paciente al hospital.	Se identificará en el expediente la fecha consignada la cual ingreso el paciente.	Cuantitativa Discreta	Días

Fecha de ultima quimioterapia	Tiempo transcurrido en días desde la última QMT	Se identificará en el expediente la fecha consignada por el servicio tratante del último día de QMT.	Cuantitativa Discreta	Días
Quimioterapia	Agente farmacológico utilizado para tratamiento de su patología hemato/oncológica de base	Se identificará en el expediente el esquema de QMT utilizado en el paciente	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citarabina 2. Fludarabina 3. Metrotexate 4. Otros
Trasplante de células hematopoyéticas	Procedimiento mediante el cual se destruye la medula ósea de un paciente y se sustituye por precursores hematopoyéticos nuevos.	Se identificara del expediente las notas por parte del servicio de trasplante y si este último se llevó a cabo.	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
Diagnóstico de EICH intestinal	Complicación intestinal posterior al trasplante, en donde el material trasplantado reacciona frente al paciente.	Se identificará en el expediente si presenta esta complicación.	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
Grado de EICH intestinal	Se divide del I al IV dependiendo del grado de afección a nivel de piel, intestino e hígado, el diagnostico se realiza tanto clínico como por biopsia intestinal.	En caso de tener el diagnostico se recabará el grado de la misma preferentemente de la valoración por parte de gastroenterología.	Cuantitativa Discreta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado I 2. Grado II 3. Grado III 4. Grado IV
Presencia de diarrea 7 días previos al aislamiento de <i>S. viridans</i>	Se considera diarrea a la presencia de 3 o más evacuaciones líquidas o disminuidas en consistencia en las últimas 24hrs.	Se recabará de la historia clínica que presento el paciente al ingreso recaba en el expediente.	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO

Presencia de Catéter Venoso Central (CVC)	Presencia de un dispositivo intravascular y puede ser agudo o permanente.	Se identificará en cada paciente el tipo de dispositivo que porta al momento del ingreso al estudio.	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
Recibió profilaxis antibiótica	Administración de un fármaco antibiótico utilizado para la prevención de infecciones.	Se verificará en el expediente si el paciente se encontraba tomando algún tipo de profilaxis durante el mes previo a su ingreso.	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
Tipo de profilaxis antibiótica	Tipo de antibiótico el cual se administraba de manera profiláctica.	Se establecerá a que familia pertenece el antibiótico que se utilizó como profilaxis.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quinolonas 2. Cefalosporinas 3. Antagonistas de los folatos 4. Otros
Fiebre	Para fines de este estudio se considera fiebre como una sola temperatura de 38.3 ° C o mayor, o temperatura de 38 ° C sostenida durante más 1 hora.	Se verificará el expediente cínico para documentar la presencia de fiebre al ingreso.	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
Febrícula	Se considerará a la temperatura igual o mayor a 37.6 ° y menor a 38.3°.	Se verificará el expediente cínico para documentar la presencia de febrícula al ingreso.	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
Hipotermia	Temperatura menor a 35 grados.	Se verificará el expediente cínico para documentar la presencia de hipotermia al ingreso.	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
Taquicardia	Frecuencia cardiaca mayor a la correspondiente de acuerdo a lo establecido en	Se verificará el expediente cínico para documentar la	Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO

	las percentilas para la edad y sexo del paciente.	presencia de taquicardia al ingreso.		
Hipotensión	Tensión arterial menor a la correspondiente de acuerdo a lo establecido en las percentilas para la edad y sexo del paciente.	Se verificará el expediente cínico para documentar la presencia de hipotensión al ingreso.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Síntomas para sospecha clínica (gastrointestinales) Vómitos	Expulsión forzada del contenido gástrico por la boca.	Se verificará en el expediente la referencia o la documentación de esta manifestación.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Dolor abdominal	Síntoma referido como sensación desagradable a nivel abdominal.	Se verificará en el expediente la referencia o la documentación de esta manifestación.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Síntomas para sospecha clínica (respiratorios) Rinorrea	Síntoma referido como expulsión abundante de secreción nasal.	Se verificará en el expediente la referencia o la documentación de esta manifestación.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Odinofagia	Síntoma referido como sensación desagradable a nivel faríngeo al deglutir.	Se verificará en el expediente la referencia o la documentación de esta manifestación.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Tos	Reflejo producido por las vías respiratorias para tratar de expulsar un cuerpo extraño o secreciones.	Se verificará en el expediente la referencia o la documentación de esta manifestación.	Dicotómica	1. SI 2. NO

Severidad del cuadro clínico Sepsis	Respuesta inflamatoria sistémica frente a un cuadro infeccioso.	Se verificará en el expediente la clasificación otorgada en base a la gravedad con la que ingreso el paciente.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Sepsis severa	Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a la administración de líquidos.	Se verificará en el expediente la clasificación otorgada en base a la gravedad con la que ingreso el paciente.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Choque séptico	Sepsis con insuficiencia circulatoria por hipotensión arterial persistente pese a administración de líquidos, la cual amerita administración de vasopresor.	Se verificará en el expediente la clasificación otorgada en base a la gravedad con la que ingreso el paciente.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Disfunción orgánica múltiple	Síndrome el cual compromete distintos órganos en un paciente con choque séptico.	Se verificará en el expediente la clasificación otorgada en base a la gravedad con la que ingreso el paciente.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Laboratorios al momento del diagnóstico Leucocitos	Recuento de leucocitos totales en sangre al diagnóstico.	Mediante métodos automatizados se determina el conteo de leucocitos por ml de sangre.	Cuantitativa Continua	Valor numérico
Neutrófilos	Recuento de neutrófilos totales en sangre al diagnóstico.	Mediante métodos automatizados se determina el conteo de neutrófilos por ml de sangre.	Cuantitativa Continua	Valor numérico
Proteína C reactiva (PCR)	Reactante de fase aguda usado como posible predictor de procesos inflamatorio /infeccioso.	Mediante métodos automatizados se determina su valor por ml de sangre.	Cuantitativa Continua	Valor numérico

Fecha diagnóstica de la bacteriemia	Fecha en la cual se reportó el aislamiento de <i>Streptococcus</i>	Se buscará en el expediente clínico las fechas de reporte de aislamiento	Cuantitativa Discreta	Días
Fecha de toma de hemocultivo	Fecha en la cual se tomó la muestra de hemocultivo	Se identificará en el expediente la fecha consignada de toma de hemocultivo.	Cuantitativa Discreta	Días
Aislamiento microbiológico	Tipo de <i>Streptococcus</i> identificado en el hemocultivo	Mediante métodos manuales y automatizados se determina el agente bacteriano aislado	Cualitativa Nominal	Tipo de <i>S. viridans</i> aislado
Perfil de sensibilidad	Determinar los antibióticos sensibles y resistentes a los <i>S. viridans</i>	Mediante métodos manuales y automatizados se determina la sensibilidad.	Cualitativa Nominal	
Hemocultivo de control	Búsqueda de otro hemocultivo tomado entre las 48-72hrs posteriores al ingreso.	Se revisará en el expediente si cuenta con hemocultivo de control	Dicotómica	1. SI 2. NO
Reporte de crecimiento en hemocultivo de control	En caso de haberse realizado el hemocultivo de control si desarrollo algún aislamiento	Mediante métodos manuales y automatizados se determina el agente bacteriano aislado	Dicotómica	1. SI 2. NO
Fecha de inicio de tratamiento empírico	Fecha de inicio de tratamiento indicado con la sospecha clínica inicial del cuadro clínico.	Se revisará en el expediente el día en el cual se inició el tratamiento empírico	Cuantitativa Discreta	Días
Tratamiento adecuado para el patógeno aislado (etiología)	Tratamiento indicado una vez conocido el aislamiento microbiológico	Se revisará si de acuerdo al tipo de aislamiento se definió el manejo definitivo del paciente.	Dicotómica	1. SI 2. NO

Complicaciones	Presencia de eventos adversos secundarios al diagnóstico de bacteriemia	Se evaluará en base a lo referido en el expediente clínico.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Tipo de complicaciones	Eventos indeseables secundarios a la bacteriemia por <i>S. viridans</i>	Se evaluará en base a lo referido en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1. Neumonía 2. SDRA 3. Otras
Requirió tratamiento en UTIP	Existió o no necesidad por la condiciones clínicas de ser trasladado a la UTIP	Se evaluará en base a lo referido en el expediente clínico.	Dicotómica	1. SI 2. NO
Requirió tratamiento con aminos vasoactivas	Por los datos de inestabilidad hemodinámica, fue necesario o no el uso de aminos vasoactivas	Se evaluará en base a lo referido en el expediente clínico.	Dicotómica	1. SI 2. NO
En caso de muerte se consideró relacionada a la bacteriemia	Si la muerte se derivó de forma directa o indirecta del diagnóstico de bacteriemia por <i>S. viridans</i>	Se evaluará en base a lo referido en el expediente clínico.	Dicotómica	1. SI 2. NO

ANEXO 2 - CRONOGRAMA

AÑO 2015-2016	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J
Estructura del protocolo															
Revisión bibliográfica															
Ingreso a protocolo de investigación															
Aceptación De protocolo															
Recolección de datos															
Presentación de Avances															
Análisis De datos															
Presentación De resultados															

15. Fecha: _____ : _____ d ___ / ___ m ___ / ___ a ___

16. Tiene diagnóstico de **EICH gastrointestinal** (X)

___ SI ___ NO

___ Grado I ___ Grado II ___ Grado III ___ Grado IV

17. Tuvo diarrea > ó = 20ml/kg en 24hrs en los 7 días previos a aislamiento de *S. viridans* en hemocultivo (X)

___ SI ___ NO

18. Tiene catéter intravascular (CVC) (X)

___ SI ___ NO

19. Recibía algún tipo de profilaxis antibiótica: (X)

___ SI ___ NO

a. Cual: _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO AL ESTUDIO:

Fecha de inicio de los síntomas: _____ d ___ / ___ m ___ / ___ a ___

20. Síntomas o signos en últimas 24 hrs al momento del ingreso (X)

REVISAR HOJAS DE ENFERMERIA SIGNOS VITALES

a. Fiebre: _____ SI ___ NO

b. Febrícula: (37 a 38 grados) _____ SI ___ NO

c. Hipotermia: (<35) _____ SI ___ NO

d. Taquicardia: _____ SI ___ NO

e. Hipotensión: _____ SI ___ NO

f. Síntomas gastrointestinales:

Vómitos: _____ SI ___ NO

Diarrea: _____ SI ___ NO

Dolor abdominal: _____ SI ___ NO

Otro: _____

g. Síntomas respiratorios: _____ SI ___ NO

Cual / cuales: _____

h. Mucositis: _____ SI ___ NO

Grado I Grado II Grado III Grado IV

Otros: _____

Severidad del cuadro clínico: (Marque X)

- Sepsis:
- Sepsis severa:
- Choque séptico:
- Síndrome de disfunción Orgánica múltiple:
- Ninguna de las anteriores:

CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS AL INGRESO AL ESTUDIO:

21. Biometría hemática:

- a. Recuento de leucocitos (Cel/mm3): _____
- b. Recuento de neutrófilos (Cel/mm3): _____
- c. Niveles de PCR: _____

22. Datos microbiológicos:

- a. Fecha del diagnóstico de bacteremia: ___ d ___ / ___ m ___ / ___ a ___
- b. Fecha de toma del hemocultivo ___ d ___ / ___ m ___ / ___ a ___
- c. Aislamiento microbiológico: _____
- d. Susceptibilidad antimicrobiana: (Sensible/S o Resistente/R)

Penicilina		Cefotaxime		Cefepime		Eritromicina		Clindamicina		Vancomicina	
S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Linezolid		Ciprofloxacino									
S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R

23. Hemocultivo de control:

- a. Fecha del nuevo hemocultivo: ___ d ___ / ___ m ___ / ___ a ___
- b. Se reporta crecimiento: SI/ NO: ___ SI ___ NO
- c. Aislamiento microbiológico: _____

24. Tratamiento empírico al momento de la sospecha diagnóstica:

- a. Fecha en la que se inició: ___ d ___ / ___ m ___ / ___ a ___
- b. Que antibiótico: _____
- c. Tratamiento adecuado para patógeno aislado: (Si o No)
___ SI ___ NO

DESENLACE:

25. Tratamiento etiológico

a. Se realizó cambio de esquema antibiótico dirigido al patógeno aislado

SI NO

26. Cual antibiótico:

27. Complicaciones :

SI NO

a. Cual: (Ej. neumonía, SDRS, etc):

28. Requirió tratamiento UCIP:

SI NO

29. En caso de muerte, se considera relacionada a la bacteremia?

SI NO

RESULTADOS

Del total de los 29 pacientes 31% (9) fueron catalogados con un diagnóstico de inmunodeficiencia primaria y el resto como inmunodeficiencias secundarias 69% (20); estos últimos a su vez se subdividieron en oncológicos y no oncológicos, siendo los de patología oncológica el grupo predominante con un total de 51.7% (15) del total de toda la muestra.

El diagnóstico de base del total de los 29 pacientes estudiados fue muy variable siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Alto (LLA RA) la patología más frecuente presentada con un total de 20.7% (6 pacientes), seguida del Linfoma en 13.8% (4 pacientes).

CUADRO No.1 DIAGNOSTICO DE BASE DE PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON BACTERIEMIA POR *S. VIRIDANS*

DIAGNOSTICO	PORCENTAJE %
LLA RH	3.4
LLA RA	20.7
Linfoma	13.8
Sarcoma	3.4
Rabdomiosarcoma	3.4
Leucemia Bilineal	3.4
Infección Crónica por VEB	3.4
Linfohistiocitosis	6.9
Insuficiencia Renal Crónica	3.4
Enfermedad Granulomatosa Crónica	3.4
Inmunodeficiencia Combinada Severa	3.4
Hiper IgE	3.4
Chediak Higashi	3.4
Acidosis Tubular Renal	3.4
Cardiopatía Congénita	6.9
Encefalitis anti DMA	3.4

En cuanto a las características sociodemográficas la mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino en un 51.7% (15), la mediana de edad fue de 7 años, ya que no tiene una distribución normal (con un rango máximo de 16 años y mínimo de 1). La desnutrición se demostró en el 75.9% (22) de los pacientes y en cuanto al grado de la misma predominó aquellos niños con desnutrición grado I en un 37.9% (11), seguida de la grado III con un 27.6% (8) y por último solo 10.3% (3) de los pacientes presentaron desnutrición grado II.

Del total de los 29 pacientes que presentaron bacteriemia por *S. viridans* solo a 10.3% (3) se les realizó trasplante de células hematopoyéticas y solo el 3.4% (1) se diagnosticó con Enfermedad injerto contra huésped a nivel gastrointestinal.

CUADRO 2. FACTORES DE RIESGO DESCRITOS ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR *S. VIRIDANS*

FACTOR DE RIESGO	PORCENTAJE	FRECUENCIA
Diarrea previa	6.9 %	2
Dispositivos intravasculares	69 %	20
Mucositis	13.8%	4
Profilaxis antimicrobiana	44.8%	13

La diarrea en los siete días previos al desarrollo de la bacteriemia solo se presentó en un pequeño porcentaje de pacientes 6.9% (2), en el caso de los dispositivos intravasculares el 69% (20) de los pacientes tenía algún tipo de éstos últimos durante el diagnóstico de la bacteriemia; siendo los de tipo puerto y los de tipo Hickman los más comunes con 24.1% respectivamente, seguidos de los catéteres agudos colocados en un 17.2%.

La administración de quimioterapia específicamente Citarabina solo se documentó en 24.1% (7) de los cuales solo el 6.9% (2) presentó mucositis asociada a la misma.

Por otra parte la mucositis se reportó en un 13.8% (4) del total de nuestra población y presento una diferencia estadística significativa en cuanto a que los pacientes oncológicos tienen 1.3 veces más riesgo de presentarla en comparación de los pacientes no oncológicos (IC 95%) 1.005-1.702.

En el uso de profilaxis antimicrobiana se encontró que el 44.8%(13) de los pacientes recibía algún tipo de ésta en el caso del uso de quinolonas y de cefalosporinas de tercera generación estas solo se usaron en el 6.9% (2) y en el 3.4% (1) de los pacientes; siendo el Trimetoprim/sulfametoxazol el más utilizado en la mayoría de los pacientes hasta en un 27.5% (8).

Los síntomas respiratorios predominaron en la sintomatología previa al diagnóstico de la bacteriemia con un 37.9% (11), mientras que los gastrointestinales solo se presentaron en un 24.1% (7)

En cuanto a la severidad del cuadro clínico la mayoría de los pacientes se presentó solo con cuadro febril y datos de respuesta inflamatoria sistémica hasta en un 65.5% (19), la fiebre se documentó como el signo predominante con un 75.9% (22), seguido de febrícula y los datos de dificultad respiratoria con 10.3% (3) cada uno; solo el 6.9% (2) se manifestó como choque séptico y tanto la sepsis como la sepsis severa se presentó en un 6.9% (2) respectivamente.

Respecto a las características de la biometría hemática 58.6% (17) de los pacientes se encontraban cursando con algún grado de neutropenia, la trombocitopenia se presentó en un 48.3% (14) del total de los pacientes y la mediana de los niveles de PCR se encontró en 3.8mg/dL con un rango máximo de 14.5 y uno mínimo <0.34mg/dL).

CUADRO 3. TIPO DE AISLAMIENTO DE *S. VIRIDANS*

ESPECIE	PORCENTAJE	FRECUENCIA
<i>S. mitis</i>	75.9 %	22
<i>S. oralis</i>	13.8 %	4
<i>S. salivarius</i>	3.4 %	1
<i>S. sanguinis</i>	3.4 %	1
<i>s. constelatus</i>	3.4 %	1

En cuanto a los perfiles de sensibilidad dependiendo del tipo de aislamiento de los 22 *S. mitis* que se documentaron 63.6% (14) se reportaron como sensibles a penicilina, 81.8% (17) sensibles a cefalosporina de tercera generación, así 83.3% (19) son sensibles a cefalosporina de cuarta generación y a Clindamicina respectivamente y el 100% (22) fueron sensibles a gluco péptido.

Las resistencias en cuanto a los aislamientos de *S. mitis* frente a penicilina y a cefalosporina de tercera generación se reportaron en un 18.2% (4) respectivamente, en cuanto a cefalosporinas de cuarta generación se reporta en 13.6% (3), a Clindamicina en un 9% (2) y en el caso de macrólido (específicamente Eritromicina) se reportó elevada con un 45.5% (10).

Las complicaciones se presentaron en 20.7% (6) de los pacientes y fueron variadas constituyendo 3.4% (1) cada una respectivamente con presentaciones como: pancreatitis aguda, derrame pericárdico, SDRA, infección del sitio de catéter, celulitis de tejidos blandos y la muerte de uno de los pacientes. Y solo 13.8% (4) de los pacientes ameritaron manejo en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

DISCUSIÓN:

Las bacteriemias por *S. viridans* se han reportado recientemente como un fenómeno emergente de predominio en pacientes con cierto grado de inmunosupresión en el presente trabajo se documentó 29 casos tanto en pacientes con inmunodeficiencias primarias como secundarias.

El 31% (9) padecían algún tipo de inmunodeficiencia primaria y el resto inmunodeficiencias secundarias 69% (20); dentro de estos últimos predominaron los pacientes con inmunodeficiencia secundaria a quimioterapia en 51.7% (15) del total de toda la muestra. Este resultado principalmente debido a que la gran mayoría de la población atendida en nuestra institución cursa con diagnóstico de patología hemato-oncológica. Debemos recordar además que la literatura reciente hace especial énfasis en este tipo de pacientes dado que es en los que más se ha estudiado las bacteriemias secundarias a *S. viridans*, documentando además cuadros severos con múltiples complicaciones principalmente las de tipo pulmonar como SDRA.

La LLA de Riesgo Alto fue el diagnóstico de base más frecuente en nuestra serie de casos con un total de 20.7%, seguida del linfoma en un 13.8%. En el caso de las inmunodeficiencias de tipo primarias se documentaron dos casos en pacientes con Linfocitosis lo cual constituye un 6.9% del total de la población. Predominó el sexo femenino en un 51.7% y la mediana de edad fue de 7 años y la edad mínima se presentó en un paciente de un año de edad y la máxima en uno de 16 años.

Dentro del estudio también se tomó en cuenta el grado de desnutrición de los pacientes ya que como sabemos ésta podría ser la principal causa de disfunción del sistema inmune en los niños a nivel mundial, se llevó a cabo la clasificación de acuerdo al peso y a las gráficas correspondientes de OMS y de acuerdo a la clasificación de Gómez; de acuerdo a lo anterior la desnutrición se presentó en la mayoría de nuestra población con un 75.9% (22); siendo la desnutrición grado I la predominante en un 37.9% (11), se esperaba que este resultado fuese diferente y se encontraran pacientes con mayor grado de desnutrición principalmente por los

diagnósticos de base sin embargo se encontró como ya se mencionó en la mayoría desnutrición leve y en segundo lugar la de grado III en un 27.5%.

Dentro de los factores de riesgo reportados en la literatura descritos principalmente en pacientes oncológicos se encuentran algunos de los incluidos en el cuestionario de este estudio dentro de los cuales destacan uso de quimioterapia (en especial Citarabina) la cual condiciona pérdida de las barreras anatómicas a nivel de cavidad oral mejor conocida como mucositis, el uso de profilaxis antimicrobiana como quinolonas y recientemente descrito también de cefalosporinas de tercera generación, en infecciones asociadas a catéteres intravasculares y en pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas.

La administración de Citarabina solo se documentó en el 24.1% (7) de nuestros pacientes y de los cuales solo el 6.9% (2) curso con mucositis, con lo que no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de Citarabina y el desarrollo de mucositis. La mucositis se reportó en un 13.8% de los pacientes con bacteriemia por *S. viridans* a diferencia de lo reportado en la literatura con cifras mucho más elevadas las cuales oscilan desde un 40 a un 66%, lo anterior pudiera justificarse debido a que la muestra de pacientes en el presente estudio fue pequeña; sin embargo si se encontró que los pacientes oncológicos tienen 1.3 veces más riesgo de presentar mucositis en algún momento en comparación de los pacientes no oncológicos (IC 95%) 1.005-1.702 esto asociado a otro tipo de quimioterapias así como a la neutropenia profunda con la que cursan estos últimos y favorece la translocación bacteriana de flora endógena.

La profilaxis antimicrobiana se administró en un 44.8% (13) de los pacientes de nuestro estudio sin embargo es importante recalcar que la mayoría de la misma fue a base de Trimetoprim/sulfametoxazol hasta en un 27.5%(8), lo cual no está descrito como un factor de riesgo para predisposición a desarrollo de bacteriemia por *S. viridans* a diferencia del uso de quinolonas y de cefalosporinas que recién han sido ampliamente estudiadas y ha sido objetos de múltiples estudios en el caso de pacientes con patología oncológica y postrasplante de células hematopoyéticas.

La severidad de la presentación del cuadro clínico es de suma importancia para este estudio dado que la mayoría de los pacientes solo se presentaron con datos de respuesta inflamatoria sistémica, en su mayoría con fiebre hasta en un 75.9% (22) y los cuadros tanto de sepsis como de sepsis grave solo en un 13.4% (4) respectivamente; por lo tanto los cuadros clínicos presentados por la mayoría de nuestros pacientes fueron síntomas inespecíficos caracterizados principalmente por cuadro febriles inespecíficos, cabe mencionar que los síntomas respiratorios predominaron en el total en los pacientes hasta en un 37.9% (11), mientras que los síntomas gastrointestinales se presentaron en un 24.1% (7).

En cuanto a las manifestaciones clínicas dependiendo del tipo de inmunosupresión en los pacientes con inmunodepresión primaria el predominio de sintomatología respiratoria fue marcada con un 55.5% (5/9) vs 11.1% (1/9) de síntomas gastrointestinales y en el caso de pacientes con inmunosupresión secundaria tanto síntomas respiratorios como gastrointestinales se reportaron a la par en el 30% (6/20) del total.

Con respecto a la citometría hemática la mayoría de los pacientes, el 58.6% (17) se encontraron con cierto grado de neutropenia la cual fue más evidente en pacientes oncológicos, otro dato importante fue el resultado de la mediana de los niveles de PCR la cual se reportó en 3.8mg/dL con un rango máximo de 14.5 y uno mínimo <0.34mg/dL); estos niveles relativamente bajos se relacionan ampliamente con los cuadros clínicos que como ya se mencionaron en su mayoría fueron cuadro febriles insidiosos y de menor severidad.

En el caso de los aislamientos de *S. viridans* encontramos que el *S. mitis* fue el predominante en un 75.9% (22), seguido del *S. oralis* en un 13.8% (4)

Resistencia de *S. mitis* a penicilina y a cefalosporinas de tercera generación fue de 18.2% (4) respectivamente y se encontró una resistencia a cefalosporina de cuarta generación de 13.6% (3); esto se encuentra en niveles de resistencia más bajos de acuerdo con lo reportado en la literatura dado que se ha visto que en pacientes pediátricos y ésta suele elevarse hasta 28.6% inclusive en el caso de pacientes

oncológicos este porcentaje llega a elevarse hasta 37%, en nuestro hospital por tanto encontramos que las resistencias se encuentran un 10% por debajo del promedio reportado hasta el momento en los Estados Unidos.

La resistencia más elevada se reportó a macrólidos específicamente a Eritromicina con 45.5% (10) también por debajo de lo reportado en literatura que llega a tener cifras de resistencia de hasta 56% en edad pediátrica.

En lo referente a los otros tipos de *S. viridans* específicamente los *S. oralis* que se aislaron se reportaron sensibles a penicilina en un 50%, con sensibilidad intermedia del 25% y resistencia en un 25%, en el caso de *S. sanguinis* se reportó 100% sensible a penicilina y *S. salivarius* 100% con sensibilidad intermedia; estos dos últimos se encuentran reportados en la literatura como relativamente sensibles a penicilina aun lo cual concuerda con nuestros resultados obtenidos.

Las complicaciones se presentaron en un 20.7% (6) de los pacientes lo cual se correlaciona con lo reportado en la literatura en donde se reportan éstas entre un 15 a 39% y al igual que en lo cual se ha descrito se presentó un caso de SDRA, así como la muerte de una paciente y en ambos casos se tuvo aislamiento de *S. mitis* el cual se ha visto asociado a cuadros clínicos muchos más graves. Se reportó también dentro de otras complicaciones pancreatitis y derrame pericárdico las cuales no se han asociado a este tipo de aislamientos; además de infecciones en el sitio de catéter y celulitis lo cuales si bien no son las complicaciones más comunes en el caso de aislamientos con *S. viridans* si se cuenta con reportes de casos aislados.

CONCLUSIONES:

1. El 31% (9) de los pacientes con bacteriemia por *S. viridans* cursaba con inmunodeficiencia primaria de base y el 69% (20) con algún tipo de inmunodeficiencia secundaria incluidos los pacientes oncológicos.
2. Los pacientes oncológicos predominaron hasta en un 51.7%(15) del total de la población estudiada.
3. El diagnóstico de base más frecuente fue la Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Alto (LLA RA) hasta en un 20.7% (6).
4. La edad promedio al diagnóstico fue de 7 años.
5. De los 29 pacientes evaluados el 51.7 % (15) fue del género femenino y 48.3 % (14) del género masculino.
6. Hasta el 75.9% (22) de los pacientes se encontraba con desnutrición, de los cuales predominó la desnutrición de grado I.
7. Dentro de los factores de riesgo descritos en la literatura los que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes fueron: la presencia de dispositivos intravasculares hasta en un 69% (20) y el uso de la profilaxis antimicrobiana la cual se demostró en un 44.8% (13) siendo el Trimetoprim/sulfametoxazol el antibiótico más utilizado y para el cual no se ha demostrado relación en cuanto a mayor predisposición para desarrollo de bacteriemia por *S. viridans*.

8. La fiebre se presentó como síntoma predominante dentro del cuadro clínico en 75.9% (22) y con cuadros clínicos inespecíficos con predominio de la sintomatología respiratoria hasta en un 37.9% (11).
9. Los cuadros graves tanto de sepsis como de sepsis grave solo se presentaron en el 13.4% (4) de los pacientes respectivamente.
10. La neutropenia se presentó en el 58.6 % (17) de los pacientes y la mediana de los valores de PCR en 3.8mg/dL.
11. El *S. mitis* fue el tipo predominante de *S. viridans* aislado hasta en un 75.9% (22) de los casos.
12. La resistencia tanto a penicilina como a cefalosporinas de tercera generación del *S. mitis* se reportó en 18.2% (4) de los aislamientos respectivamente; rangos por debajo de lo reportado en la literatura anglosajona.
13. La resistencia más elevada se reportó a macrólidos (Eritromicina) con 45.5% (10) también por debajo de lo reportado en literatura en la edad pediátrica.
14. Las complicaciones se presentaron en un 20.7% (6) de los pacientes lo cual se encuentra dentro de parámetros también ya bien descritos y fueron desde infecciones asociadas a catéteres, SDRA y el más grave que ocasionó la muerte de un paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162-80.
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol*. 2013;33:1078-87.
3. Meckler G, Lindemulder S. Fever and Neutropenia in Pediatric Patients with Cancer. *Emerg Med Clin N Am*. 2009;27: 525–544
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immunity to microbes. Cellular and molecular immunology 7a. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p.345-364.
5. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* 2009;22: 396-414.
6. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and Gastrointestinal and Respiratory Infections in Children: A Public Health Problem. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011; 8:1174-1205.
7. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 5195-203
8. Rivera LR, Shalkow KJ, Velasco HL, Cardenas CR, Zapata TM, Olaya VA et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer* 2014;14:790
9. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011;7:11
10. Noguera JA, Saavedra LJ, Nuñez CE. *Infectología Pediátrica Avanzada, abordaje práctico SEIP*. Madrid: Panamericana; 2014. p. 33-43
11. De la Camara R, Azanza JR, Bouza E. Infección en el paciente neutropénico. Estado actual de su microbiología, clínica y manejo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28:1-8

12. Long SS, Pickering KL, Prober GC. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases Expert 4ta ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012 p. 573-579.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52: 56–93.
14. Santolaya M,E, Rabagliati B. R, Bidart H, Paya G, Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chil Infec 2005; 79-113.
15. Han S, Bae E, Lee J, Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of viridans streptococcal bacteremia during febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies: a comparison between adults and children. BMC Infectious Diseases 2013;13:273.
16. Mahon RC, Lehman CD, Manuselis G. Textbook of diagnostic microbiology. 4ta ed. Maryland Heights, Missouri:Elsevier 2011. p. 330-351
17. Engelkirk GP, Duben EJ. Laboratory diagnosis of infectious diseases. Texas: Wolters Klumer. Lippicott Williams & Wilkins 2008. p. 213-239
18. Doern C, Burnham C. It's Not Easy Being Green: the Viridans Group Streptococci, with a Focus on Pediatric Clinical Manifestations. Journal Clin. Microbiol. 2010;48:3829-3835.
19. Freifeld AG, Razonable RR. Viridans Group Streptococci in Febrile Neutropenic Cancer Patients: What Should We Fear? Clin Infect Dis. 2014;59: 231–233.
20. Molinaro J, Cohen G, Saudek K. *Streptococcus* Infection in a Newborn. Wisconsin Medical Society 2014:113-115.
21. Cheung M, Pelot M, Nadarajah R, Kohl S. Neonate with late onset streptococcus bovis meningitis: Case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 2000;19: 891-893.
22. Felsenstein S, Orgel E, Rushing T. Clinical and microbiologic outcomes of quinolone prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2015; 34: 4
23. Shelburne SA, Chaftari AM, Jamal M. Identification and characterization of catheter-related bloodstream infections due to *viridans group streptococci* in patients with cancer. American Journal of Infection Control. 2014;42: 1127-1129.

24. Guthrie K, Yong M, Frieze D, Corey L The impact of a change in antibacterial prophylaxis from ceftazidime to levofloxacin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2010; 45: 675–681.